

间充质干细胞外泌体通过重塑巨噬细胞表型干预缺氧缺血性脑损伤的研究进展

李秋宜 赵永琦 翟永妍 宫洁 (通讯作者)

内蒙古农业大学生命科学学院 内蒙古 呼和浩特 010018

【摘要】：新生儿缺氧缺血性脑损伤（Hypoxic-Ischemic Brain Damage, HIBD）是导致新生儿死亡和远期神经系统后遗症的首要原因。其病理生理机制复杂，是一个多阶段、多通路的级联反应过程，当前临床治疗手段有限。传统药物治疗因血脑屏障通过率低、药物靶向性差等困难而面临巨大瓶颈。近年来，外泌体作为一种纳米级囊泡，凭借其卓越的生物相容性、低免疫原性和血脑屏障穿透能力等成为极具潜力的治疗载体。同时，巨噬细胞作为神经炎症的核心调控者之一，其可极化为促炎型或抗炎型巨噬细胞，使其成为干预脑损伤的理想靶点和工具。本综述首先阐述了 HIBD 相关炎症的病理机制，在此基础上，重点介绍了外泌体与巨噬细胞的生物学特性、二者在 HIBD 中的相互作用，为 HIBD 生物疗法的发展提供了证据。

【关键词】：新生儿缺氧缺血性脑损伤；外泌体；巨噬细胞极化；神经炎症；载体

DOI:10.12417/2811-051X.26.12.029

引言

新生儿缺氧缺血性脑损伤（Hypoxic-Ischemic Brain Damage, HIBD）是指围产期因窒息、呼吸衰竭等导致的脑供血供氧不足，继而引发脑组织代谢紊乱、结构损伤的严重病理过程。HIBD 在全球范围内保持着高发病率、高死亡率和高致残率。新生儿缺血性脑病约占全球新生儿死亡的 25%，发达国家的年发病率为每 1000 名活产 1 至 8 例，低收入国家约为每 1000 名活产 26 例^[1]。

目前缺乏特异性根治手段。亚低温疗法虽有效但不会降低死亡及神经伤残率^[2]。故急需开发能延长治疗时间窗、针对继发性损伤阶段起效的新疗法。传统药物治疗在临床应用中主要有血脑屏障阻碍入脑^[3]、毒副作用、难以遏制损伤网络等难题。在这一背景下，细胞疗法与纳米医学的融合为 HIBD 治疗提供了新视角。

1 HIBD 脑损伤进程中巨噬细胞的核心调控作用

HIBD 的病理生理过程涉及氧化应激、炎症反应、细胞凋亡等环节，而细胞凋亡被认为是新生儿 HIBD 后神经元损伤的关键病理机制之一^[4]。

HIBD 的脑损伤进程可分为三个阶段：急性期、潜伏期和继发期。急性期：缺氧缺血断供，神经元 ATP 耗尽、钙超载，引发细胞急性坏死，同时受损细胞释放趋化因子募集巨噬细胞向病灶聚集。潜伏期：脑灌注暂时恢复，但活化的巨噬细胞开始免疫应答，为炎症反应做准备，该时期是治疗的最佳阶段。继发期：活化巨噬细胞大量释放促炎物质扩大脑损伤范围。由此可见，巨噬细胞的功能状态直接影响脑损伤的严重程度。

2 巨噬细胞极化的可塑性：HIBD 损伤转归的关键开关

HIBD 发生后，病灶区募集的巨噬细胞多为初始静息态的 M0 型，其会通过切换精氨酸代谢通路（如图 1）极化两种功能状态。

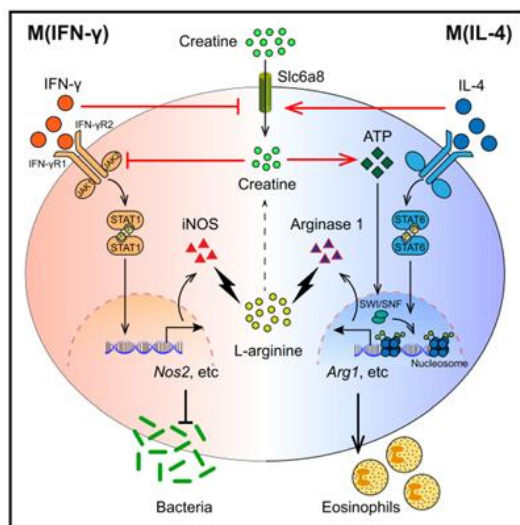


图 1 巨噬细胞极化与精氨酸代谢的关系（版权所有 ©2019, Immunity）

①M1 型巨噬细胞（M1-type macrophages, M1）极化：当 HIBD 处于炎症爆发期时，它主要通过诱导一氧化氮合酶代谢精氨酸，生成大量促炎介质，扩大 HIBD 脑损伤范围。

②M2 型巨噬细胞（M2-type macrophages, M2）极化：巨噬细胞从 M0 向 M2 型极化，会切换为精氨酸酶-1 主导的精氨酸代谢，抑制炎症反应、促进神经修复，缓解 HIBD 损伤。

因此,治疗 HIBD 的一个核心策略是将脑内未极化的巨噬细胞极化为 M2 型。Liu Y 等人证实,人类脐带血细胞分泌的外泌体 MFG-E8 通过 SOCS3/STAT3 信号轴调控小胶质细胞极化,抑制炎症反应进而缓解新生大鼠 HIBD^[5];戈丽莎等研究精氨酸酶-1 是 M2 型巨噬细胞的标志物,精氨酸经 Arg 途径水解为鸟氨酸与尿素,发挥抗炎、促细胞增殖及组织再生等作用^[6]。

3 外泌体:调控巨噬细胞极化的理想治疗载体

巨噬细胞 M1/M2 极化平衡是调控多种炎症相关性疾病的核心靶点,M2 型可通过分泌 IL-10、TGF- β 等因子,抑制炎症、促进受损组织修复再生,因此诱导巨噬细胞向 M2 型极化是疾病治疗的重要方向。传统化学药物靶向性差、利用率低,而外泌体可以精准调控巨噬细胞。其具有良好生物相容性与低免疫原性,高效且安全地诱导巨噬细胞向 M2 型极化,为炎症相关疾病治疗开辟全新路径(如图 2);姜爱雯等发现 Met-Exo 调控巨噬细胞从促炎向抗炎转变,减轻了炎症反应对肝细胞的损伤,促进细胞增殖和修复^[7]。

且外泌体的脂质双分子层保护内容物免受血液循环的酶类降解,提高稳定性。王婵月团队构建小胶质细胞外泌体-脂质体融合给药体系,靶向脑损伤区域且可以提高载药量,低剂量即可改善炎症与铁死亡,兼具低副作用优势,在模型动物中表现出良好的应用潜力^[8]。而外泌体自身也对 HIBD 具有治疗作用。Min W 等研究证明,上调的外泌体 miR-124-3p 通过靶向 TRAF6 来缓解新生大鼠的 HIBD^[9]。

外泌体来源、治疗方法不同对于 HIBD 的治疗机制和效果也不同。姜荣等综述了各种来源外泌体对于 HIBD 的治疗作用、机制及研究进展^[10];而胡筱霞等发现人脐带间充质干细胞外泌体可一定程度改善 HIBD 小鼠的神经运动功能,促进神经元修复,而鼻腔给药较腹腔给药明显且给药方便快捷,利于临床应用^[11]。

综上,外泌体凭借其独特优势成为调控巨噬细胞极化、干预炎症进程的关键媒介。

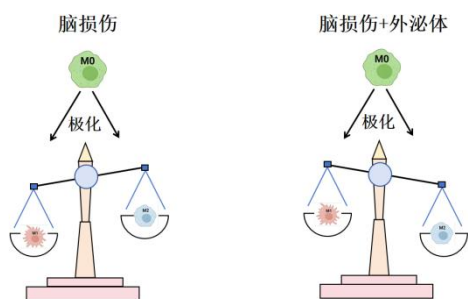


图 2 外泌体对 HIBD 中巨噬细胞极化调控作用

4 外泌体与巨噬细胞的双向调控网络

外泌体与巨噬细胞存在着双向调控关系。一方面,外泌体可指导巨噬细胞极化:不同来源的外泌体是调控巨噬细胞极化

的关键信使。关晨娟等发现 APS 通过调节乳腺癌细胞来源的外泌体中 miR-107 或 miR-346,抑制 M2 巨噬细胞极化,最终抑制乳腺癌细胞增殖和转移^[12];外泌体与巨噬细胞共同治疗下可以修复微环境。王喆等发现 3FA-Exos 使巨噬细胞由 M1 型向 M2 型极化,有效缓解关节腔促炎微环境,为膝关节关节炎的靶向治疗提供了新型外泌体修饰策略^[13]。鲁霞等提到间充质干细胞来源外泌体可能促进新型胶质细胞表达神经生长因子,增加 M2 型标志物的表达,形成抗炎和修复微环境^[14]。

另一方面,巨噬细胞本身也分泌外泌体:巨噬细胞通过释放外泌体传递免疫调节信号,形成复杂的细胞间通信网络。柴浩等发现巨噬细胞来源的外泌体减轻了骨髓炎模型大鼠的骨损伤,通过下调 GSDMD 介导的细胞焦亡和炎症因子表达,缓解氧化应激,表明巨噬细胞来源外泌体的潜在价值^[15]。Du L 等研究表明星形胶质细胞来源的外泌体可能携带 miR-17-5p,通过抑制 BNIP-2 表达来保护新生大鼠免受 HIBD 感染^[16]。Li J 等发现 M2-exos 通过激活 AMPK/ULK1 信号通路增强 FUNDC1 介导的线粒体吸收,缓解 I/R 诱导的神经元铁凋亡^[17]。王宇洁等发现 M2-Exos 在体外明显增强骨髓干细胞和人静脉内皮细胞的迁移能力,诱导内皮细胞分化,促进体外血管发生,说明 M2-Exos 具有成血管潜能^[18]。

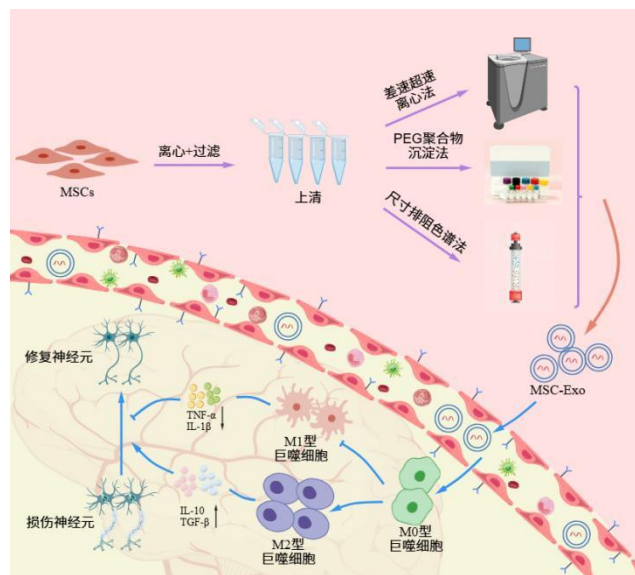


图 3 外泌体提取及巨噬细胞修复神经元机制图

综上,外泌体与巨噬细胞存在紧密的双向调控关系,不仅为治疗提供靶点,也提示我们在设计治疗方案需考虑二者的动态平衡。

5 总结与展望

HIBD 的病理进程与巨噬细胞极化密切相关,控制巨噬细胞代谢途径是治疗 HIBD 的重要策略。有研究证实,外泌体可定向调控巨噬细胞极化,从而减轻 HIBD 的神经炎症。未来研究应探索外泌体剂量、来源、给药途径与巨噬细胞极化的量效

关系,以适应 HIBD 病理特征。递送效率与靶向性是临床转化的主要障碍,可通过工程化研究如表面修饰提升病灶富集与调控精准度。临床应用需实现规模化生产与质控体系,并研究与其他疗法的协同作用,构建多模式干预策略以改善神经预后。

总之,外泌体通过重塑巨噬细胞表型干预 HIBD 是一种具有转化前景的神经修复新策略。未来应在机制深化、递送优化与临床转化三个层面推动该策略从实验走向临床,为新生儿脑损伤的治疗提供更精准的支持。

参考文献:

- [1] Li Y,Chen L,Zheng D,et al.Echinocystic acid alleviated hypoxic-ischemic brain damage in neonatal mice by activating the PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway[J].Front Pharmacol.2023,14:1103265.
- [2] 任华,郝强,郭丽,等.miR-200a-3p 对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤的作用和机制[J].医学分子生物学杂志,2025,22(4):339-345.
- [3] 王波.VEGF 跨血脑屏障“时间窗”在新生大鼠缺氧缺血性脑损伤模型中的研究[D].蚌埠医学院,2012.
- [4] 邢冠君,刘波,辜克雨,等.基于 Hippo/YAP 信号通路探讨针康法对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠神经细胞凋亡的影响[J].环球中医药,2025,18(12):2499-2506.
- [5] Liu Y,Zhao M,Ling M,et al.Human umbilical cord blood cells-secreted exosomal MFG-E8 regulates microglia polarization and ameliorates hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats by SOCS3/STAT3 axis[J].Arch Biochem Biophys.2025,774:110629.
- [6] 戈丽莎,吴钰煌,贺文俊,等.基于细菌代谢探讨精氨酸在金黄色葡萄球菌感染巨噬细胞进程中的作用[J].微生物学报,2026,66(3):961-974.
- [7] 姜爱雯,蒲洁琨,赵学萍,等.二甲双胍-脂肪间充质干细胞外泌体复合物调控巨噬细胞极化进而改善肝缺血再灌注损伤的分子机制研究[J].细胞与分子免疫学杂志,2026,42(3):210-220.
- [8] 王婵月.小胶质细胞外泌体-脂质体融合膜体系治疗新生儿缺氧缺血性脑损伤及其机制研究[D].山东大学,2024.
- [9] Min W,Wu Y,Fang Y,et al.Bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomal microRNA-124-3p attenuates hypoxic-ischemic brain damage through depressing tumor necrosis factor receptor associated factor 6 in newborn rats[J].Bioengineered.2022, 13(2):3194-3206.
- [10] 姜荣,付廷廷,丁一涵,等.干细胞及外泌体治疗新生儿缺氧缺血性脑病的研究进展[J].中国细胞生物学学报,2025,47(8):2073-2083.
- [11] 胡筱霞,赛依帕,陈星星,等.hUC-MSCs-Exos 不同给药方式对缺氧缺血性脑损伤新生小鼠的神经保护作用[J].解放军医学杂志,2025,50(2):207-213.
- [12] 关晨娟,解彩霞,郑晓娇,等.黄芪多糖调控乳腺癌细胞来源的外泌体及其对巨噬细胞极化和抗肿瘤效应的影响[J].安徽医科大学学报,2025,60(10):1790-1798.
- [13] 王喆,孔柯瑜,金明昊,等.叶酸预处理髌下脂肪垫来源间充质干细胞来源的外泌体调控巨噬细胞极化[J].南方医科大学学报,2026,46(1):166-174.
- [14] 鲁霞,王凡.间充质干细胞来源的外泌体在新生儿脑损伤治疗中的研究进展[J].解放军医学杂志,2025,50(8):1038-1044.
- [15] 柴浩,续斌,塔依尔江·亚生.巨噬细胞来源外泌体对骨髓炎大鼠 GSDMD 介导细胞焦亡的调控机制研究[J].河北医学,2025,31(9):1434-1439.
- [16] Du L,Jiang Y,Sun Y.Astrocyte-derived exosomes carry microRNA-17-5p to protect neonatal rats from hypoxic-ischemic brain damage via inhibiting BNIP-2 expression[J].Neurotoxicology.2021,83:28-39.
- [17] Li J,Chen Q,Gu H.M2 microglia-derived exosomes reduce neuronal ferroptosis via FUNDC1-mediated mitophagy by activating AMPK/ULK1 signaling[J].Sci Rep.2025,15(1):17955.
- [18] 王宇洁,汪一帆,段大洁,等.具有成血管潜能的 M2 巨噬细胞来源外泌体在牙髓再生中的研究初探[J].临床口腔医学杂志,2025,41(9):515-520.